




学位論文審査の結果の要旨

※ 整理番号		ふりがな 氏 名	わたなべ しゅうじ 渡邊 修司
学位論文題目	Early Transplantation of Mesenchymal Stem Cells after Spinal Cord Injury Relieves Pain Hypersensitivity Through Suppression of Pain-Related Signaling Cascades and Reduced Inflammatory Cell Recruitment (脊髄損傷早期の骨髄間葉系幹細胞移植による疼痛関連シグナルおよび炎症細胞浸潤の抑制効果)		
審査委員	主査 深澤 有吾 副査 菊田 健一郎 副査 多田 浩		
<p>【研究目的】脊髄損傷後に生じる神経障害性疼痛において、脊髄内のグリア細胞と骨髄由来マクロファージの両者が疼痛発症に関与すると報告されているが、その発症機序については不明な点も多く存在する。本研究では、マウス脊髄損傷モデルを用い損傷後早期の BMSC 移植が神経傷害性疼痛に及ぼす影響について明らかにすることを目的とした。</p> <p>【方法】C57BL/6N マウス (n=453)の胸髄圧挫損傷モデルを作成し、同種マウスより採取培養した BMSC2.0×10^5 / 3μl を、損傷後 3 日に損傷部に投与し(治療群)、medium のみを投与した損傷群と比較した。骨髄由来細胞の動態解析のため GFP 陽性骨髄細胞を移植したキメラマウスを作成した。脳脊髄液関門 (BSCB)の機能とマクロファージの浸潤を経時的に評価し、flow cytometry による関連蛋白の定量化を行った。炎症細胞の活性化・遊走に関わる液性因子について immunoblotting による評価を行った。</p> <p>【結果】行動学的評価において治療群では損傷群と比べ損傷後 2 週以降で閾値の上昇がみられた。免疫組織化学的には、損傷後 2 週で疼痛関連蛋白 (PKC-γ、pCREB)の発現が治療群で低下し、損傷後 2 週でマイクログリア/マクロファージにおける MAPK (p-p38、pERK1/2)の発現が治療群で低下していた。骨髄由来マクロファージは損傷後 14 日に細胞集積のピークがみられたが、治療群では集積は縮小しており、flow cytometry においても同様の結果が得られた。BSCB の機能評価では、albumin の漏出、PDGFR-α の発現は治療群で損傷後 1 週において抑制され、炎症性サイトカイン (TNF-α、IL-6、MMP9)、マクロファージ遊走因子 (CCL2、CCL5、CXCL10) は治療群で低下していた。</p> <p>【考察および結論】損傷後早期の BMSC 移植により、BSCB 機能の維持、骨髄由来マクロファージの浸潤の抑制、さらに脊髄内のマイクログリア、骨髄由来マクロファージの MAPK 活性も抑制されており、痛覚閾値の上昇および二次ニューロン内の疼痛関連蛋白の発現が抑制されたことより、脊髄損傷後疼痛の抑制効果をもたらした可能性が実験的に示唆された。</p> <p>本研究は、マウス脊髄損傷モデルにおける脊髄損傷後疼痛の抑制に関して重要な知見を示しており、本学医学博士論文として十分に価値があるものと判断する。</p>			
(平成28年3月3日)			

最終試験の結果の要旨

※ 整理番号		ふりがな 氏 名	わたなべ しゅうじ 渡邊 修司
学位論文題目	Early Transplantation of Mesenchymal Stem Cells after Spinal Cord Injury Relieves Pain Hypersensitivity Through Suppression of Pain-Related Signaling Cascades and Reduced Inflammatory Cell Recruitment (脊髓損傷早期の骨髄間葉系幹細胞移植による疼痛関連シグナルおよび炎症細胞浸潤の抑制効果)		
審 査 委 員	主査	深澤有吾	
	副査	菊田健一郎	
	副査	多田 正	
<p>上記の者に対し、<u>口 頭</u> により、学位論文を中心とした関連分野について試問 筆 答</p> <p>を行った結果 <u>合 格</u> と判定した。 不合格</p>			
(平成 28 年 3 月 3 日)			